

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 4

**INTOXICATIONS GRAVES PAR ASSOCIATION
METHAQUALONE et DIPHENHYDRAMINE
(MANDRAX).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 5 Janvier 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Michel GROZEL
né le 11 Septembre 1947
à LYON 3°

29

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N°

**INTOXICATIONS GRAVES PAR ASSOCIATION
METHAQUALONE et DIPHENHYDRAMINE
(MANDRAX).**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Janvier 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Michel GROZEL

né le 11 Septembre 1947

à LYON 3°

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - IV

INTOXICATIONS GRAVES PAR ASSOCIATION
METHAQUALONE et DIPHENHYDRAMINE
(MANDRAX)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Janvier 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Michel GROZEL

né le 11 Septembre 1947

à LYON 3

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
=====

Président de l'Université : Mr le Pr D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Mr le Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant.
Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Pr B. SALLE
ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Pr C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN.

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, maître de Conférences agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr M. MONNET (astronome adjoint)

Physique Nucléaire : Mr le Pr GUSAKOW

Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A ma Mère,

dont l'amour et les encouragements m'ont permis d'atteindre
ce but.
Avec tendresse.

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur J. MOTIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur L. ROCHE

Monsieur le Professeur Agrégé V. BANSILLON

Au Docteur : Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAUX

Monsieur le Docteur P. PETIT

qui m'a aidé à choisir ma voie,
j'exprime mon affection et ma reconnaissance
pour son affectueuse générosité.

A ma Mère,

dont l'amour et les encouragements m'ont permis d'atteindre
ce but.
Avec tendresse.

Au Docteur J. Angirany,

qui m'a aidé à choisir ma voie.
J'exprime mon affection et ma reconnaissance
pour son affectueuse générosité.

A Michèle et Jean Jacques,

A Madeleine et Jean,

pour l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignée.

A ma Famille,

A mes Amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MOTIN

Il a guidé nos premiers pas en réanimation et a inspiré
notre orientation dans cette voie.

Jeune étudiant, puis en cours de spécialité nous avons
apprécié la rigueur de son esprit, la qualité et la richesse
de son enseignement.

Nous aimerions que ce modeste travail soit l'expression de
notre profonde et respectueuse admiration.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Il nous a fait un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Nous le remercions de son accueil bienveillant.
Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé V. BANSILLON

Son enthousiasme, son humour, ses connaissances nous ont été d'un précieux réconfort.
Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

Avec bienveillance et compréhension il nous a guidé dans la rédaction de ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de nos plus vifs remerciements et de notre profonde sympathie.

Monsieur le Docteur P. PETIT

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur Agrégé SAUBIER

Monsieur le Professeur MOTIN

Monsieur le Professeur Agrégé NOEL

Monsieur le Professeur GALY

AU DOCTEUR G. BANSILLON

AU DOCTEUR G. CHAREYRE

AUX REANIMATEURS ET INTERNES DU SERVICE DE REANIMATION

A TOUT LE PERSONNEL DES SERVICES DE REANIMATION

INTOXICATIONS GRAVES PAR ASSOCIATION
METHAQUALONE et DIPHENHYDRAMINE
(MANDRAX)

INTRODUCTION

Le MANDRAX, hypnotique non barbiturique, commercialisé en France en Mars 1969, a été mis au tableau B élargi au cours du second trimestre 1974, du fait de l'utilisation de ce produit, seul ou en association (principalement l'alcool) par certains toxicomanes (38-57).

Nous avons volontairement évité le problème posé par l'utilisation de ce produit dans le milieu des toxicomanes. Il est certain, que depuis l'application de la nouvelle réglementation, cette intoxication est devenue extrêmement rare.

Ce travail, après un rappel succinct des données pharmacologiques, rapporte le cas d'intoxications graves avec Mandrax, hospitalisés dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital E. Herriot à Lyon (Professeur J. MOTIN, Professeur Agrégé P. BOULETREAU), pendant une période de cinq ans.

Nous avons retenu deux critères de gravité :

- | | |
|----------------------------|--|
| le premier, clinique : | Altération profonde de l'état de conscience.
(Coma coté supérieur à P5 selon la classification de JOUVET) (41). |
| le second, thérapeutique : | Nécessité à une exception près d'une intubation endotrachéale
- soit par mesure de sécurité du fait de l'altération de l'état de conscience et du risque d'inhalation bronchique inhérent.
- soit par nécessité thérapeutique. |

Au total, 47 observations furent retenues.

RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

Le MANDRAX est formé de deux constituants :

- la METHAQUALONE, dosée à 250mg.
- la DIPHENHYDRAMINE, dosée à 25mg.

LA METHAQUALONE

Elle appartient à la classe des Quinazolones, de formule générale $C_{16}.H_{14}.N_2O$, et de formule semi développée : 2 méthyl-3 orthotolyl-4(3H) quinazolone.

1) Métabolisme

a) absorption et transport sanguin (3-10-13-20-21-52-54-62).

- l'absorption digestive rapide, se fait au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle.
Il est possible, dès la vingtième minute de détecter le produit dans le sang et au niveau du foie.
- les concentrations sanguines maximales s'obtiennent en une à trois heures.
La demie vie plasmatique serait de deux heures quarante.
- le produit est fortement lié aux protéines dans des proportions de 70 à 90% suivant l'importance de la dose ingérée.

b) distribution (3-13-20-21-54).

La distribution se fait de façon préférentielle :

- au niveau hépatique ainsi que dans le tissu graisseux, les taux sont trois à cinq fois supérieurs au taux plasmatique.
- dans le liquide céphalo-rachidien, les taux sont identiques au taux de la fraction libre de méthaqualone plasmatique.
In vitro, ces taux peuvent persister plusieurs jours après la prise du produit (20).

c) dégradation et élimination (3-8-13-21-35-54).

Des inconnues persistent, mais certains faits sont bien admis.

- la dégradation se fait en grande partie au niveau hépatique.
Expérimentalement, un traitement préalable au tétrachlorure de carbone prolonge la durée des effets hypnotiques induits par la méthaqualone.

Le catabolisme hépatique peut donner naissance à une douzaine de métabolites, en majeure partie constitués de dérivés mono-hydroxylés (sulfates, glucuronides).

Il existe par ailleurs un cycle entéro-hépatique.

- l'élimination, se fait lentement par la bile et les fèces d'une part, par le rein d'autre part.

Le rôle de l'émonctoïre rénal est modeste ; moins de 2% de la méthaqualone ingérée, est éliminée sous forme libre dans les urines.

Une étude faite avec de la méthaqualone marquée au C14 révèle que 50% seulement de la radioactivité est excrétée dans les urines en 72 heures (8).

Enfin, expérimentalement, la binéphrectomie n'entraîne pas une prolongation de la durée des effets.

Cependant, certains auteurs émettent la possibilité d'effets toxiques dus aux métabolites eux-mêmes (35).

2) Méthodes de dosage et variabilité des résultats obtenus. (3-5-6-8-9-10-11-12-24-26-32-35-52-55-62).

Plusieurs techniques d'extraction, d'identification et de dosage, ont été décrites dans la littérature.

Dans la majorité des centres toxicologiques, la méthode utilisée est une méthode fluorimétrique qui se fait en deux étapes : une, qualitative ; l'autre, quantitative.

Nous ne détaillerons pas dans ce travail la méthode utilisée à Lyon.

Nous soulignerons la grande variabilité dans les résultats obtenus, différences liées principalement à trois facteurs :

- la difficulté dans les méthodes de dosage pour la plupart semi-quantitatives, de déterminer la part respective due à la méthaqualone et à ses métabolites
- les différents délais entre l'heure de prélèvement et l'heure de l'ingestion
- les variations individuelles dans le métabolisme de la drogue.

3) Rappels des propriétés pharmacologiques.

Nous ne ferons que les énumérer :

- hypnotique
- sédatif
- anticonvulsivant
- antitusif
- antispasmodique.

LA DIPHENHYDRAMINE

C'est un antihistaminique de synthèse, qui a été principalement utilisé aux Etats-Unis vers les années 1940-1950, sous le nom de BENADRYL.

La formule semi développée est la suivante :

2-4 dichloro-6 phényl-phénoxy-éthy-diéthylamine.

1) Métabolisme (31).

- Son absorption, totale en deux à quatre heures, se fait au niveau du tractus gastro intestinal.
- Elle quitte rapidement le secteur vasculaire pour atteindre son taux maximum de concentration au niveau des tissus en deux heures.
- La distribution se fait par ordre décroissant d'affinité dans le poumon, la rate, le rein, le cerveau et le cœur.
Il est à noter qu'après des doses importantes (supérieures à 100mg) du fait de la modification de la perméabilité membranaire, il existe une plus grande diffusion du produit à travers la barrière méningée, le taux dans le LCR atteignant alors le taux plasmatique.
- L'élimination totale en vingt quatre heures, se fait après transformation métabolique (hydroxylation, conjugaison) dans le foie, mais les poumons et les reins peuvent aussi métaboliser le produit. Une très faible quantité (moins de 2%) est excrétée telle quelle dans les urines.

2) Rappels des propriétés pharmacologiques (31).

- action antihistaminique :
cependant, certains antihistaminiques eux-mêmes ont un effet histamino libérateur et d'autre part, les antihistaminiques ne préviennent pas la libération d'histamine lors de la réaction antigène-anticorps.
- action antispasmodique
- action sédatrice aux doses thérapeutiques, mais effet excitant (en particulier convulsivant) aux doses toxiques.

ETUDE CLINIQUE DES INTOXICATIONS GRAVES AVEC MANDRAX

PRELIMINAIRE

Notre travail ne comporte que l'étude des cas d'intoxications sévères avec Mandrax, hospitalisés dans le service de réanimation du Professeur J. MOTIN de Janvier 1971 à Janvier 1976.

Sur un total de près de 300 cas d'intoxications avec Mandrax que nous avons pu répertorier, 47 dossiers ont été conservés et seules quelques observations seront détaillées au cours du texte.

Ce n'est donc qu'un certain pourcentage (environ 15%) des intoxications avec Mandrax que concerne cette étude. L'imprecision de ce pourcentage est du à plusieurs faits :

- tous les cas d'intoxication avec Mandrax de Lyon et de sa région n'ont pas été obligatoirement signalés au Centre Anti Poison (Professeur L. ROCHE)
- tous les cas n'ont pas été diagnostiqués avec certitude : dans notre série, avant le deuxième semestre 1972, en l'absence de dosage toxicologique, c'est sur les aveux du malade et-ou sur les renseignements fournis par l'entourage, le médecin et-ou en l'absence d'autres produits dans les recherches toxicologiques qu'a pu être affirmée l'intoxication avec Mandrax
- enfin, tous les cas d'intoxication avec Mandrax n'ont pas été hospitalisés soit dans le service d'urgences médicales et toxicologiques (Professeur L. ROCHE) soit dans l'unité de réanimation (Professeur J. MOTIN, Professeur Agrégé P. BOULETREAU) de l'hôpital E. Herriot à Lyon.

Age	Nombre de malades
14 à 20 ans	11
21 à 30 ans	17
31 à 40 ans	9
au delà de 41 ans	10

2) Nous distinguerons deux groupes de malades :

- le premier groupe est constitué des malades ayant ingéré uniquement Mandrax et concerne 21 patients.
- le second groupe est constitué des malades ayant pris Mandrax associé à un ou plusieurs autres produits et compte 26 malades.

Produit (s) associé (s)	Nombre de cas
Barbituriques courts et moyens	10
Barbituriques longs	2
Tranquillisants : (benzodiazépines et carbamates)	14
Anti dépresseurs	2
I.M.A.O.	1
Salicylés	1
Oxyde de carbone	1
Mécloqualone	1
Alcool	1

- 3) La dose ingérée fut souvent impossible à déterminer avec précision la plus faible quantité a été de 8 à 10 comprimés, et la plus grande quantité connue avec certitude a été de 60 comprimés.

Le temps écoulé entre le moment de l'ingestion et l'hospitalisation primaire varie de 1 heure à 12 heures, avec une moyenne de 5 heures.

- 4) Le dosage de Mandrax[°] a pu être effectué qualitativement et-ou quantitativement dans 16 cas pour le groupe I, et dans 18 cas pour le groupe II.

Les taux étaient compris entre 3,4 et 12,6 mg/l pour le 1er groupe et entre 1,1 et 6,2 mg/l pour le 2ème groupe.

° Laboratoire de Chimie Biologique. Laboratoire de Pharmacie.
(Professeur BADINAND).

DONNEES CLINIQUES

1) MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Altération de l'état de conscience.

L'altération de l'état de conscience a été un des deux critères de gravité énoncé précédemment.

Tous nos malades se trouvaient dans un coma coté supérieur à P5 sauf un cas coté P4 (Obs. 71 516 79).

La répartition s'établit ainsi :

Cotation du coma	Groupe I	Groupe II
Inférieur ou égal à P5 R3 D1 V1	8	3
Supérieur à P5 R3 D1 V1 et inférieur à P5 R3 D4 V1	12	16
Egal ou supérieur à P5 R3 D4 V1	1	7

La durée du coma fut la suivante :

Durée du coma	Groupe I	Groupe II
12 à 24 heures	12	16
24 à 30 heures	4	-
30 à 48 heures	-	5
Egal ou supérieur à 48 heures (respectivement	4 48h-85h-100h et 108h	3 + 1° 70h-72h-96h et 30 jours

° Malade ayant présenté un arrêt cardiaque avant son hospitalisation

De cette étude sur les troubles de conscience et de leur durée, plusieurs faits sont à noter :

- il n'existe pas de parallélisme étroit entre la quantité ingérée, le taux sanguin, la profondeur du coma et la durée de celui-ci. Quelques observations illustrent cette première remarque.

Obs. 73 059 91

L.V. Roseline

Intoxication par Mandrax ; dose et délai d'hospitalisation non connus.

Mandraxémie à l'arrivée : 7,5mg/l.

Coma coté P5 R3 D1 V1 ; réveil à la 18ème heure.

Obs. 73 380 68

F. Gisèle

Intoxication par Mandrax ; dose : 20 à 30 comprimés ; délai : 2 à 10 heures.

Mandraxémie à l'arrivée : 6,4mg/l.

Coma coté P5 R3 D1 V1 ; réveil à la 18ème heure alors que persistait une mandraxémie résiduelle de 2,5mg/l à la 24ème heure.

Obs. 72 146 37

M. Joëlle

Intoxication par Mandrax ; dose : 40 comprimés ; délai : 2 à 3 h.

Mandraxémie à l'arrivée : 11,5mg/l.

Coma coté P5 R3 D4 V1 ; réveil à la 18ème heure alors que persistait une mandraxémie à 2,5mg/l à la 24ème heure.

Trois autres malades du groupe I ayant des taux de 12,6mg/l, 7,8mg/l et 8,5mg/l ont mis respectivement 85, 108 et 100 heures pour retrouver une conscience parfaite.

Dans le groupe II le parallélisme entre profondeur du coma et durée de celui-ci est un peu plus étroit.

Sur 7 malades cotés P5 R3 D4 V1 à leur entrée dans le service, 5 ont mis plus de 24 heures pour émerger de leur coma. Enfin, le malade ayant fait un arrêt cardiaque avant son arrivée dans le service, mis 30 jours pour récupérer sa conscience.

Ces discordances parfois observées, entre la profondeur du coma et la durée de celui-ci, seraient notées lorsque le malade aurait l'habitude de consommer Mandrax.

Cela pourrait aussi expliquer que certains malades puissent être réveillés alors que persiste une mandraxémie résiduelle.

Cette constatation ainsi que les suivantes, ont été déjà soulignées par les auteurs anglo-saxons (10-27-37-47-48-49).

Les autres facteurs pouvant expliquer la disparité entre dose ingérée, profondeur et durée du coma sont :

- l'incertitude de la dose ingérée
- la variabilité entre l'heure d'ingestion, l'heure de l'examen clinique et l'heure de prélèvement pour recherche toxicologique
- la possibilité selon certain terrain, d'une modification du métabolisme de la drogue (6-10-13)
- enfin, le retard apporté à la thérapeutique.

D'autres signes neuro-psychiques sont associés au coma.

L'agitation :

elle est fréquemment retrouvée soit en cours de coma, soit lors de l'émergence du malade.

Nous l'avons notée 11 fois dans le groupe I et 4 fois seulement dans le groupe II, en particulier lors d'association avec les barbituriques. Nous n'avons pas eu dans notre série de phénomène hallucinatoire persistant après le réveil du malade. Ce phénomène semble fréquent lors d'intoxications à la diphenhydramine (36-59-60).

Les signes pyramidaux :

- l'hypertonie musculaire constitue un signe fréquent de l'intoxication avec Mandrax.

Nous l'avons notée 10 fois dans le groupe I pouvant être : soit spontanée, soit provoquée, soit paroxystique avec des phases d'hypotonie (2 cas).

Cette hypertonie n'a jamais nécessité l'emploi de curare comme cela l'a été noté une fois (2).

Enfin, dans 5 cas existait une franche hypotonie.

- l'hyperreflectivité ostéo-tendineuse est un peu moins fréquente ; nous ne l'avons notée que 6 fois dans le groupe I et dans 2 cas même existait une areflexie.

Dans le groupe II, les réflexes furent trouvés normaux 8 fois, diminués 12 fois, absents 2 fois et exagérés 2 fois.

- fasciculations, myoclonies, trémulations, clonus rotulien et trépidation épileptoïde ont été notés qu'une seule fois sur l'ensemble de nos 47 observations.

La fréquence de ces manifestations est plus faible dans notre série que dans les autres statistiques françaises ou étrangères, où elle varie entre 5 et 15% (27-37-40-44-48).

- nous n'avons observé qu'une seule fois des mouvements convulsifs. Il faut noter que les convulsions apparaissent être un signe presque constant lors d'intoxications à la diphenhydramine (1-25-36-59-60).

Les modifications thermiques.

L'hypothermie (température égale ou inférieure à 36°C).

Nous ne l'avons rencontrée que rarement, 2 fois dans le groupe I et 4 fois dans le groupe II (dont 1 cas à 32°C).

L'hypothermie ne semble pas constituer comme le suggéraient les auteurs anglais, un signe particulier de l'intoxication par Mandrax. Cette remarque a déjà été notée par les auteurs français (14-33-40). Par contre, l'hypothermie est beaucoup plus fréquente si Mandrax est associé à d'autres produits, barbituriques et carbamates en particulier.

l'hyperthermie (température égale ou supérieure à 39°C).

Nous l'avons constatée 1 fois à l'arrivée d'un malade, mais une étiologie infectieuse ne peut être exclue (23.000 globules blancs). Dans 2 autres cas, cette augmentation de la température a été imputée à l'agitation importante que présentaient ces malades.

l'hyperthermie est par contre fréquemment retrouvée dans les intoxications à la diphenhydramine (25-31-60).

Les signes oculaires.

- La mydriase a été notée 6 fois dans le groupe I, avec abolition séparée ou simultanée des réflexes cornéens et photomoteurs dans 50% des cas.

Ce pourcentage est inférieur à celui retrouvé dans la littérature (50 à 65%).

Dans 2 cas, fut noté un myosis bilatéral avec aréflexie totale.

- Dans le groupe II, la mydriase fut trouvée 6 fois avec aréflexie totale dans 5 cas.

Dans 9 cas, existait un myosis avec absence des réflexes cornéens ; ce myosis s'observe surtout lors d'association avec les barbituriques d'action courte ou le diazépam.

- De façon générale, l'abolition des réflexes cornéens et-ou photomoteurs est surtout en relation avec la profondeur du coma.

Les troubles sensitivo-moteurs.

Ils n'ont été notés que dans la littérature.

Ils peuvent se présenter soit sous forme de paresthésies, soit sous forme de neuropathie des membres inférieurs (23) avec parésie et surtout atteinte des différentes sensibilités, soit enfin sous forme de paralysie bilatérale des membres inférieurs (34).

Dans le cas des paresthésies, seuls les antihistaminiques sont impliqués (31).

Pour les deux autres observations, la part respective de chacun des constituants de Mandrax n'a pu être déterminée.

En conclusion de ce chapitre sur les manifestations neurologiques, nous soulignerons trois points :

- la majorité des signes observés se rencontrent lors d'intoxications sévères (16-37-44-48).

- les auteurs anglais (4-61) ont souligné le rôle vraisemblablement non négligeable de la diphenhydramine dans les symptômes observés lors d'intoxications avec Mandrax, l'analogie étant assez nette entre ces deux types d'intoxication (1-25-36-59-60).

- la symptomatologie observée, malgré une certaine spécificité peut poser des problèmes diagnostiques avec : un syndrome méningé ; d'autres intoxications (dérivés atropiniques, antihistaminiques, chloralose).

II) MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Modifications du rythme cardiaque .

Signes cliniques	Groupe I	Groupe II
Arrêt cardiaque avant l'arrivée à l'hôpital	-	1
Bradycardie égale ou inférieure à 60/mn	1	6
Pouls entre 60 et 100/mn	13	15
Tachycardie :		
entre 100 et 130/mn	4	3
supérieure à 130/mn	3	2

L'arrêt cardiaque est une éventualité de toute intoxication et peut être du à une toxicité propre du produit sur le cœur, ou être secondaire à une hypoxie prolongée.

Cette deuxième hypothèse semble être celle concernant le seul malade ayant présenté un arrêt circulatoire à son arrivée à l'hôpital.

La bradycardie est très rare dans les intoxications avec Mandrax seul mais par contre, elle est beaucoup plus fréquente lors d'intoxications mixtes où elle fut notée 6 fois dont 5 fois lors de coma très profond (coma égal ou supérieur à P5 R3 D3 V1).

La tachycardie est fréquente aussi bien dans notre série que dans les séries étrangères (37-44-48).

Modifications tensionnelles.

Ce sont essentiellement les hypotensions (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm.Hg.).

Comme pour les bradycardies, ces hypotensions se constatent lors de coma profond . Nous avons noté cette hypotension 4 fois dans le groupe I et 8 fois dans le groupe II.

Dans le cas d'intoxications mixtes, ce sont les associations avec les barbituriques ou les carbamates ou la chlorpromazine qui semblent être particulièrement génératrices de telles chutes tensionnelles.

Modifications électro-cardiographiques.

- Elles portent surtout sur la repolarisation : aplatissement de l'onde T, sus ou sous dénivellation du segment ST (48-56-33).

De telles modifications ont aussi été notées lors d'intoxications à la diphenhydramine (43).

Dans notre série, nous n'avons constaté que deux fois de telles anomalies dont un cas fut rattaché à une hypokaliémie due à la diurèse forcée.

- D'autres manifestations plus rares ont été décrites :
 bloc de branche droit
 allongement de QT (67)
 Wandering Pace Maker dans une intoxication à la diphenhydramine (36).

Modifications des enzymes sériques (S.G.O.T., L.D.H.).

De telles modifications ont été signalées par les auteurs allemands (44-56) et français (14-33), ainsi que lors d'intoxications par la diphenhydramine (43).

Nous n'avons pas pratiqué à un dosage systématique des ces enzymes pour l'ensemble des malades de notre série.

Cependant, dans 3 cas chez des malades ayant pris uniquement Mandrax et dont nous détaillerons les observations ultérieurement, nous avons noté l'augmentation de ces enzymes.

- L'un (Obs. 71 516 79) a présenté un oedème aigu du poumon ; les LDH étaient à 620 (n : inférieure à 200).
- Un autre (Obs. 72 346 71) qui a présenté une insuffisance rénale aiguë, avait le jour de son arrivée des LDH à 1.800 ; celles-ci ont persisté à un taux élevé pendant plusieurs jours.
- Le dernier (Obs. 74 428 83) a présenté des troubles hémorragiques ; les LDH étaient à 1.100 et les SGOT à 880 (n : inférieure à 60).

On peut bien sûr, discuter une atteinte myocardique, mais ces augmentations peuvent être aussi la traduction de lésions pulmonaires ou d'une atteinte hépatique.

Problème de la défaillance myocardique et d'une éventuelle toxicité cardiaque de Mandrax.

Ce problème est soulevé à propos de l'apparition d'oedème aigu du poumon par les auteurs allemands (30-37) et anglais (16).

A ce propos, les auteurs américains font remarquer qu'un rôle possible de la diphenhydramine n'est pas exclu (25-36).

Nous reviendrons ultérieurement sur cette hypothèse.

III) MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

La dépression ventilatoire.

Sur les grandes séries, qu'elles soient anglaises (16-48), allemandes (37) ou françaises (14-33), le caractère peu dépressif de Mandrax sur la ventilation a été remarqué ainsi que par nous mêmes.

Signes cliniques	Groupe I	Groupe II
Absence de signe clinique d'insuffisance respiratoire aigüe	8	3
Présence de signes cliniques d'insuffisance respiratoire aigüe	13	23
- cyanose	3	9
- sueurs	-	4
- encombrement	5	4
- tirage inspiratoire	-	2
- modifications du rythme		
: pause	1	1
: tachypnée	1	-
: bradypnée	1	2
- hypotonie du maxillaire°	2	5

Cependant, aux Etats-Unis, des cas d'apnée suivant l'ingestion de méthaqualone ont été signalés (6-39).

Tous nos malades (sauf un malade du groupe I) ont été intubés pour les raisons exposées précédemment. Il est à souligner que les malades n'ayant présenté aucun signe clinique d'insuffisance respiratoire aigüe sont ceux dont l'état de conscience était le moins altéré (coma inférieur ou égal à P5 R3 D1 V1) et que ces malades n'ont nécessité qu'une simple oxygénothérapie.

Cela concerne 8 malades du groupe I et 3 malades du groupe II.

Atteintes et complications parenchymateuses.

Encombrement et infection sont des éventualités de tout coma quelque soit son étiologie.

Nous avons observé de telles complications qui se trouvent résumées dans le tableau suivant :

° De manière générale, cette manifestation n'est pas toujours signalée sur les observations, mais nous l'avons fréquemment notée en pratique.

Signes cliniques et radiologiques	Groupe I	Groupe II
Inhalation bronchique suspectée	1	1
Pneumopathie unilatérale	1	8
Pneumopathie bilatérale	2	2

D'après les auteurs anglais (16-44-48), ces complications sont fréquentes dans les intoxications avec Mandrax, pouvant entraîner des décès soit dans des tableaux de pneumonie aiguë (58), soit dans un tableau d'obstruction bronchique due à l'inhalation de particules alimentaires, soit enfin, réaliser un syndrome de Mendelson (48).

Oedème aigu du poumon.

Un de nos malade du groupe I a présenté un tel tableau. Son observation a déjà été colligée dans une thèse du service (42).

Observation (71 516 79)

M. Guy ; 18 ans ; nombreux antécédents psychiatriques.

Le malade est hospitalisé le 6-10-71 après ingestion de 30 à 40 comprimés de Mandrax.

- à son arrivée au service d'urgences médicales et toxicologiques il présentait :

un coma peu profond (P4 R1 D1 V1)

un syndrome hémorragique avec hémorragie digestive et hématurie ainsi qu'un bilan de coagulation perturbé (prothrombine à 50%, plaquettes à 133.000, fibrinogène à 2g/l, Von Kaula à 75mn, temps de Howell et de thrombine normaux)

un syndrome respiratoire, avec signes cliniques et radiologiques d'oedème pulmonaire ainsi qu'un épanchement pleural droit.

- quelques heures plus tard, devant la persistance des troubles hémorragiques (prothrombine à 42%, plaquettes à 83.000, fibrinogène à 4g/l) et surtout devant l'aggravation de l'oedème pulmonaire, le malade est muté dans l'unité de réanimation.

Il avait auparavant reçu 1 l de glucosé à 10% et 1 flacon de sang. La diurèse était de 300cc.

- Dans le service, est immédiatement effectuée une étude hémodynamique, le malade étant toujours en ventilation spontanée.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

rythme sinusal ; fréquence 130 à 140/mn

pression artérielle : systolique 120 à 130 mm.Hg.

diastolique 70 à 80 mm.Hg.

pression dans la veine cave supérieure : 2,5 mm.Hg.

pression dans le ventricule droit : maxima 30 à 35 mm.Hg.

minima 0

moyenne 15 mm.Hg.

pression dans l'artère pulmonaire : maxima 30 à 35 mm.Hg.
 minima 10 à 12 mm.Hg.
 moyenne 18 mm.Hg.

la pression capillaire pulmonaire n'a pu être déterminée, la sonde ne se trouvant pas en capillaire bloquée.

débit cardiaque : 5 l/mn ; index cardiaque : 2,6 l/m²/mn

résistances calculées : périphérique 1.350 dyne/s/cm-5
 pulmonaire 250 dyne/s/cm-5

gaz du sang en ventilation en air :

pH 7,34 ; SaO₂ 62% ; PaO₂ 33 mm.Hg. ; PCO₂ 27 mm.Hg.

Le malade est mis sous oxygène, reçoit 100mg de furosémide et sera perfusé pendant les 12 heures suivantes avec 1 l de glucosé à 10% et 1 flacon de sang.

Le lendemain, le malade est en insuffisance rénale aiguë ; la diurèse est de 0,5 l et l'azotémie est à 1,20g/l.

Quatre jours plus tard, soit le 10-10-71, l'azotémie atteint 3,3g/l.

Dans la soirée, le malade fait un nouvel oedème aigu du poumon ;

les gaz du sang étaient :

pH 7,25 ; SaO₂ 70% ; PaO₂ 42 mm.Hg. ; PCO₂ 31 mm.Hg.

Le bilan hydrique était positif de 1.000 à 1.200cc. Cependant, sous traitement digitalo-diurétique et saignée de 700cc, l'oedème ne rétrocede pas.

Le malade est alors intubé, ventilé (f : 22 ; FiO₂ 65% ; PI 25 pour un volume courant de 650 à 700cc) et par ailleurs, une perfusion de M1 est mise en route, toute autre perfusion étant arrêtée.

La ventilation assistée sera nécessaire pendant 30 heures et le malade sera extubé à la 48ème heure.

Le 11, le 12 et le 14 le malade sera hémodialysé.

A partir du 14, alors que l'état rénal s'améliore progressivement, on note l'apparition sur l'électro-cardiogramme d'ondes P en D2 D3 VF et des ondes T pointues, symétriques dans les mêmes dérivations.

L'auscultation révèle l'existence d'un souffle systolique endapexien tandis que l'on note l'existence d'une cardiomégalie sur le cliché thoracique.

Le 20-10, l'auscultation cardiaque révèle un frottement péricardique et par ailleurs, on note une négativation des ondes T en D1 VL.

Le 27-10, le malade sort du service. L'examen clinique et électrique est normal.

Données de la littérature

C'est une manifestation rare notée par les auteurs anglo-saxons (16-18-37).

Cependant, lors d'examens post-mortem (37-48-61) la présence d'oedème pulmonaire a été signalée. Cet oedème était parfois associé à des lésions par pneumonie aiguë, ou à des suffusions hémorragiques (30-63).

De telles constatations ont aussi été signalées à propos de décès par intoxication à la diphenhydramine (1-25).

Discussion

On distingue trois types d'oedème pulmonaire :

l'oedème pulmonaire d'origine hémodynamique, l'oedème pulmonaire lésionnel, l'oedème mixte.

Dans le cas de cette observation, plusieurs hypothèses pathogéniques peuvent être discutées (28-42).

a) l'oedème par surcharge.

Ce type d'oedème peut être favorisé par :

- l'existence d'une cardiopathie préexistante, jusque là latente ; la découverte d'une cardiomégalie et d'un souffle systolique endapexien au cours de l'évolution, nous oblige à prendre en considération cette hypothèse.

Cependant, les valeurs notées lors de l'étude hémodynamique ne sont guère en faveur d'une telle étiologie malgré une pression moyenne dans l'artère pulmonaire légèrement subnormale (18 mm.Hg. pour une valeur normale de 12 à 15 mm.Hg.). Il est vrai par ailleurs, que seules les pressions droites ont été mesurées.

Un bilan à la recherche d'une maladie de système avec atteinte myocardique est revenu négatif.

Cependant, l'hypothèse d'une myocardiopathie obstructive ne peut être totalement exclue, et nous avons regretté de n'avoir pu reprendre contact avec ce malade afin d'effectuer un nouvel examen cardiovasculaire approfondi.

- un apport liquidien supérieur aux possibilités d'élimination rénale. Cette éventualité est possible dans le déterminisme de survenue du second oedème du fait de l'insuffisance rénale existante alors, ainsi qu'une hypoprotéïnémie à 52g/l.

Si le bilan hydrique était positif de 1.000 à 1.200cc, une saignée de 700cc et un traitement digitalo-diurétique sont cependant restés inefficaces.

Par ailleurs, l'urée sanguine étant alors supérieure à 3g/l, un facteur lésionnel peut s'être ajouté au facteur surcharge (oedème urémique).

b) l'oedème à vacuo.

Pour la majorité des auteurs, la survenue d'un tel oedème ne s'observe que lors d'épanchements prolongés et importants.

L'épanchement pleural noté à l'entrée du malade (d'aspect séro-hématique, Rivalta négatif, constitué de nombreux polynucléaires non altérés) peut être du à des troubles de la perméabilité capillaire, hypothèse émise par les auteurs allemands (30-37).

c) l'oedème infectieux.

Il est très rare. Si à l'entrée du malade, celui-ci présentait une température à 39°4, une leucocytose à 23.000 sans variation du pourcentage des différents éléments blancs, le bilan bactériologique s'est révélé négatif et il n'a pas été constaté d'élévation du taux d'anticorps à l'encontre des virus pneumotropes.

d) l'oedème du syndrome de Mendelson.

La possibilité d'un tel syndrome peut se discuter d'autant que le vomissement n'est pas une éventualité rare dans les intoxications en général et avec Mandrax en particulier.

Mais, l'absence de vomissement préalable, un état de conscience suffisamment peu altéré pour permettre un lavage gastrique sans intubation de sécurité et surtout, la regression rapide en particulier du premier oedème pulmonaire ne sont pas en faveur de cette hypothèse.

e) l'oedème neurogène.

Il peut s'observer dans différentes lésions du système nerveux central, en particulier celles au voisinage du troisième ventricule ou lors d'applications dans ces mêmes régions de substances irritantes.

Un tel déterminisme peut être invoqué dans le cas d'intoxication avec Mandrax, d'autant plus que la méthaqualone mais surtout la diphenhydramine (pour des doses supérieures à 100 à 150mg) diffusent plus facilement dans le LCR et peuvent alors d'y trouver à des taux élevés.

Cette hypothèse n'a pas été vérifiée et par ailleurs, nous n'avons pas noté les gros troubles neuro-végétatifs habituellement associés.

f) l'oedème par action chimique directe ou indirecte au niveau du cœur.

Nous avons déjà soulevé cette hypothèse à propos d'une éventuelle défaillance myocardique.

Une action toxique directe du produit n'a jamais été prouvée.

Par contre, à la suite de décès par intoxication à la diphenhydramine l'examen post-mortem a parfois constaté l'existence de zones hémorragiques au niveau de l'épicarde ventriculaire et du muscle papillaire (25).

Cela ne semble pas être le cas de notre observation, même en l'absence de prise de pression des cavités gauches.

g) l'oedème par hypersensibilité ou par action chimique directe ou indirecte au niveau des poumons (vasomotricité pulmonaire et capillaire en particulier).

Deux cas d'oedème pulmonaire après ingestion de Mandrax ont été rapportés dans la littérature (18-63).

Ces mêmes auteurs et d'autres (30-37) ont par ailleurs constaté lors d'examens post-mortem, la présence d'oedème hémorragique inter et intra alvéolaire ainsi que la présence de liquide séro-hématique dans les séreuses et autres cavités de l'organisme.

Ces mêmes constatations ont été faites à propos de sujets décédés (enfants le plus souvent) à la suite d'intoxications par la diphenhydramine (1-25).

Si l'ensemble des auteurs s'accordent sur une augmentation de la perméabilité capillaire pouvant expliquer la survenue d'oedème pulmonaire, il n'a pas été constaté ni expérimentalement ni chez l'homme, une histamino-libération due à une dose excessive de méthaqualone (18).

Par contre, les auteurs américains soulignent que les antihistaminiques peuvent avoir un effet histamino-libérateur et que par ailleurs lors de la réaction antigène-anticorps, ils ne préviennent pas la libération d'histamine (31).

Enfin, l'un d'eux note le cas d'une réaction anaphylactique à la diphenhydramine, avec présence d'un taux d'anticorps au 1/320 (43).

Il est dommage que nous n'ayons pu procéder à un examen cytochimique du liquide d'oedème, ni non plus fait rechercher une éventuelle sensibilité anormale à l'un ou l'autre des constituants de Mandrax.

En l'absence d'arguments absolus, mais devant

- l'importance et la rapidité de survenue de ces oedèmes
- le caractère récidivant, il est vrai, peut être favorisé par d'autres facteurs
- une étude hémodynamique dont les valeurs sont dans les limites de la normale (en l'absence de pression capillaire bloquée)
- enfin, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sévère chez ce sujet jeune sans aucun antécédent particulier

nous suspectons qu'un quelconque déterminisme par hypersensibilité ou par action directe ou indirecte du produit peut être invoqué et que l'oedème pulmonaire observé serait de type lésionnel.

IV) MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET HEPATIQUES

Nous excluons de ce paragraphe les hémorragies digestives dont nous reparlerons plus loin.

Les vomissements .

Nous les avons notés 5 fois et exclusivement chez des malades du groupe I.

Ces vomissements s'observent surtout à l'arrivée des malades (3 cas) ou lors du réveil (2 cas).

Notre pourcentage (près de 25%) est supérieur à celui d'autres séries (15%).

L'atteinte hépatique.

Nous reviendrons sur cette possibilité dans le chapitre suivant à propos des troubles hémorragiques.

Nous rappellerons deux points :

- le rôle prépondérant du foie dans le métabolisme des deux constituants de Mandrax
- une observation isolée d'une lyse hépato-cellulaire compliquant une insuffisance circulatoire irréversible survenue 48 heures après l'ingestion de 6 g de méthaqualone (70) (complication de réanimation ou hépatotoxicité ?).

V) MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES ET TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET DE LA COAGULATION

De nombreux exemples sont cités dans la littérature (16-30-34 37-44-48).

Si parfois, les relations entre manifestations hémorragiques et troubles biologiques sont évidentes, il n'existe parfois que des manifestations biologiques isolées ou plus rarement, que des manifestations cliniques isolées.

Tous nos malades ont à leur entrée dans le service un dosage systématique du taux de prothrombine.

Par ailleurs, un certain nombre de malades ont eu un bilan de coagulation ainsi qu'un bilan d'hémolyse.

Dans les tableaux suivants, sont résumées nos principales constatations.

Nous détaillerons par la suite trois observations et analyserons nos résultats en les comparant avec les données de la littérature.

Anomalies du taux de prothrombine.

Anomalies constatées	Groupe I	Groupe II
Diminution isolée de la prothrombine (taux compris entre 85 et 40%)	7	5
Diminution de la prothrombine associée à d'autres anomalies biologiques	2°	-
Anomalies biologiques associées à des manifestations cliniques	3°	1
Manifestation clinique isolée	-	-
Détail des manifestations cliniques observées :		
épistaxis	-	1
hématomes	1	-
hématurie	3	-
hémorragie gastrique	2	-

° Observations qui seront détaillées dans le texte.

Sont exclues de ce tableau :

- les hématuries rencontrées dans le cadre d'une infection urinaire (2 cas du groupe II)
- les hémorragies gastriques observées au cours ou après des séances d'hémodialyse (1 cas dans chaque groupe).

Bilan de coagulation et bilan d'hémolyse.

1) Bilan de coagulation	Groupe I	Groupe II
Malades ayant présenté des anomalies biologiques et-ou cliniques	3°+1	3
à titre systématique	2	1
2) Bilan d'hémolyse		
Malades ayant présenté des anomalies biologiques et-ou cliniques	3°+1	3
à titre systématique	2	1

° Observations qui seront détaillées dans le texte.

Observations détaillées.

- Obs. 71 516 79 (déjà citée)

M. Guy ; 18 ans.

Le malade est hospitalisé le 6-10-71 après ingestion de 30 à 40 comprimés de Mandrax.

A son arrivée, le malade présentait un syndrome hémorragique et un syndrome respiratoire.

Le syndrome hémorragique se caractérisait par des hémorragies gastriques apparues lors du lavage gastrique et une hématurie apparue après la mise en place d'une sonde urinaire.

Le bilan de coagulation était le suivant : prothrombine 50% ; plaquettes 133.000 ; fibrinogène à 2g/l ; Von Kaula à 75 mn ; temps de Howell et de thrombine normaux.

Six heures plus tard : prothrombine à 42% ; plaquettes à 83.000 ; fibrinogène à 4,1g/l.

Entre temps, le malade avait été mis à l'héparine (25mg/3h) et aux anti-fibrinolytiques (Iniprol : 5 millions), et avait reçu 2 flacons de sang.

Ce traitement (héparine, anti-fibrinolytique) sera poursuivi 48 h. Le taux de prothrombine et les plaquettes ne se normaliseront qu'après le 18-10-71.

Le bilan d'hémolyse°effectué le lendemain de l'arrivée du malade était normal.

° Le bilan d'hémolyse comporte :
des tests généraux (hématocrite, Hb, réticulocytes)
résistance globulaire, tests immunologiques, tests métaboliques,
examen de l'hémoglobine.

- Obs. 72 346 71

A. Bernard ; 19 ans.

Intoxication par Mandrax : 20 à 30 comprimés.

Le malade nous est adressé dans le service, quatre jours après son entrée dans le service d'urgences médicales et toxicologiques.

Il présentait alors, une insuffisance rénale aiguë avec déshydratation globale.

Par ailleurs, il est couvert d'hématomes et il a été constaté la présence d'une légère hématurie.

Le bilan de coagulation était : prothrombine 68% ; plaquettes 172.000 ; fibrinogène à 3,2g/l ; PDF 160mg/l (n : inférieur à 50mg/l).

Enfin, les LDH sont à 1.800 (n : inférieur à 200).

Le bilan d'hémolyse était normal.

Dix jours plus tard, le bilan de coagulation était de nouveau normal.

- Obs. 74 428 83

P. Gaston ; 38 ans.

Intoxication par Mandrax : 40 à 60 comprimés.

Le malade entre dans le service le 2-8-74, dans un état de coma profond avec hypertonie.

La respiration est superficielle et le malade hypersécrète.

Aucun problème hémodynamique.

La mandraxémie initiale était à 7,5mg/l ; elle diminuera lentement en cinq jours.

Le lendemain est noté l'apparition d'hémorragie gastrique et d'hématurie. Le taux de prothrombine qui était à 83% à l'arrivée du malade, va décroître jusqu'au quatrième jour (41%) pour se normaliser en une quinzaine de jours.

Le bilan de coagulation^o effectué le lendemain de l'arrivée du malade ne montrait qu'un allongement isolé du temps de céphaline (92s pour un témoin à 50s).

Enfin, les LDH et les SGOT sont respectivement à 1.100 et à 880.

Une clearance à la BSP faite au vingtième jour sera normale.

- ^o Le bilan de coagulation comporte : temps de coagulation, temps de Howell, prothrombine, fibrinogène, temps de thrombine, temps de céphaline, thromboélastogramme et si nécessaire, test de Von Kaula ainsi que le dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine).

Données de la littérature et analyse de nos résultats.

Pour leur grande majorité, les anomalies que nous avons constatées sont retrouvées dans la littérature, que ces anomalies soient :

- biologiques, portant sur l'hémostase primaire
 - diminution du nombre des plaquettes (44-48)
 - portant sur les facteurs plasmatiques
 - diminution du taux de prothrombine (16-44-48)
 - diminution des facteurs V et VII (37-44-63) ou
- cliniques, hémorragies digestives (16-44-48)
- hématuries (46)
- hématomes ou ecchymoses (34).

Par contre, nous n'avons pas observé ni purpura (46), ni hémoptysies (58). Paradoxalement, si lors d'examen post-mortem des zones hémorragiques au niveau des viscères ont été constatées à la suite de décès par intoxication par la diphenhydramine, aucun auteur ne signale d'anomalie clinique ni biologique.

Enfin pour être complet, signalons la possibilité d'agranulocytose ou d'anémie aplastique que pourraient engendrer soit la méthaqualone (69) soit les antihistaminiques (31).

Dans nos deux premières observations, si nous avons constaté une diminution de la prothrombine ainsi que des plaquettes et respectivement pour la première, un fibrinogène légèrement diminué (2g/l) et un test de Von Kaula légèrement raccourci et dans la seconde une augmentation des PDF en l'absence d'autres examens complémentaires et devant l'aspect relativement modéré de ces anomalies, on ne peut affirmer une coagulopathie de consommation (CIVD, fibrinolyse).

Par contre, ces anomalies peuvent s'intégrer dans un tableau d'atteinte hépatique, ce que viendrait confirmer la troisième observation (diminution progressive de la prothrombine, temps de céphaline allongé, augmentation des SGOT) malgré une épreuve à la BSP normale (il est vrai vingt jour plus tard).

On peut aussi discuter les manifestations cliniques.

Les hémorragies gastriques peuvent être dues à un ulcère de contrainte, à une gastrite médicamenteuse ou autre, ou être liées à la présence d'une sonde gastrique.

De même, dans la survenue des hématuries, on peut soulever le rôle de la mise en place d'une sonde urinaire.

Malgré toutes les objections soulevées, il n'en reste pas moins que la fréquence des troubles hémorragiques tant cliniques que biologiques paraît suffisamment élevée (25%) pour ne pas suspecter un rôle possible de Mandrax dans leurs survenues.

Nous n'avons pu trouver aucune explication quant au (x) mécanisme (s) (atteinte hépatique vraie, interférence avec la synthèse des facteurs de coagulation, autres mécanismes), ni déterminer le rôle respectif de chaque constituant de Mandrax dans la génèse de ces anomalies.

VI) MANIFESTATIONS URINAIRES ET RENALES

Les différentes manifestations sont résumées dans le tableau suivant :

Manifestations observées	Groupe I	Groupe II
1) hématurie	3	2
2) infection urinaire	2	3
3) protéinurie	4	-
4) altération modérée de la fonction rénale	1	2
5) insuffisance rénale aigüe	2	1
Bilan renal :		
- à titre systématique	4	2
- après constatation de 3 ou 4	2	-
- après une insuffisance rénale aigüe	2	1

Les hématuries.

Dans le groupe I, nous les avons notées chez trois malades ayant présenté des troubles hémorragiques.

Dans le groupe II, les deux malades ayant présenté une hématurie avaient par ailleurs une infection urinaire.

L'infection urinaire.

Elle a été constatée cinq fois (2 cas dans le groupe I et 3 cas dans le groupe II), pouvant être soit préexistante soit secondaire à la mise en place d'une sonde urinaire ou à un processus septique généralisé.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Protéinurie.

Nous avons constaté la présence d'une protéinurie exclusivement chez les malades du groupe I.

- Obs. 74 252 65

Il s'agit d'un enfant de 14 ans ayant ingéré 20 à 30 comprimés de Mandrax.

La symptomatologie est essentiellement neurologique (coma, hypertension, agitation extrême).

Cependant, dans le bilan systématique d'entrée, on note la présence de deux croix de protéine dans les urines et une prothrombine à 72%.

La protéinurie est de 0,74g/l ; le tracé électrophorétique est un tracé de perméabilité glomérulaire non sélective.

Après trente six heures le malade quitte le service et nous ne pouvons poursuivre les investigations.

- Obs. 74 450 65

Il s'agit d'un homme de 31 ans ayant ingéré une quantité inconnue de Mandrax (mandraxémie à l'arrivée : 12,6mg/l).

Le bilan systématique d'entrée révèle une prothrombine à 59% et une croix de protéine dans les urines.

La protéinurie est de 0,3g/l ; le tracé est non sélectif.

- Obs. 74 428 83 (déjà citée)

Il s'agit d'un homme de 38 ans ayant ingéré 40 à 60 comprimés de Mandrax.

Il a présenté, le lendemain de son arrivée, des troubles hémorragiques.

La veille de son départ, est constatée une protéinurie de 7g/l. Le tracé immunoélectrophorétique est de type tubulaire vraisemblablement toxique.

Cependant, azotémie, clearance de la PAH et UIV sont normales.

Altérations modérées de la fonction rénale.

Nous désignons sous cette dénomination des troubles comportant une augmentation modérée de l'azotémie (inférieure à 1g/l) et-ou une diminution de la concentration uréique urinaire et-ou une tendance oligurique.

- Obs. 75 559 08

Il s'agit d'une femme de 73 ans ayant ingéré une quantité inconnue de Mandrax (mandraxémie à l'arrivée : 8,5mg/l).

L'évolution sera caractérisée par une récupération lente de l'autonomie respiratoire et de l'état de conscience.

Par ailleurs, au cours de son séjour, malgré un bilan hydro-électrolytique équilibré, on notera une tendance à l'insuffisance rénale de type fonctionnel, avec une inversion du rapport Na/K urinaire, une légère diminution de l'urée urinaire (3 puis 5,5g/l).

L'azotémie ne dépassera cependant jamais 1g/l.

Quinze jours après sa sortie du service, les ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux.

Du fait de l'âge de cette malade, il est difficile de déterminer une étiologie (en particulier toxique) à cet épisode.

- Deux autres malades ont présenté un épisode oligurique qu'il faut rattacher pour l'un d'eux à un collapsus temporaire et pour l'autre à une déshydratation due à un état d'agitation associé à des sueurs.

Bilan rénal.

Un bilan rénal comportant l'azotémie, la créatinémie, l'étude d'une ou plusieurs clearances (créatinine, urée, inuline, PAH), associée parfois à une épreuve de concentration ou d'acidification des urines a été effectué chez certains de nos malades.

En dehors des cas d'insuffisance rénale aiguë, ce bilan fait six fois à titre systématique (4 malades du groupe I et 2 malades du groupe II) et deux fois après la constatation de petites anomalies (2 malades du groupe I) a toujours été normal.

Insuffisance rénale aiguë .

L'insuffisance rénale aiguë peut se définir comme l'élévation soudaine de l'urée sanguine au delà de 1g/l, avec abaissement de la clearance de la créatinine en dessous de 5ml/mn chez un sujet antérieurement indemne de toute atteinte rénale.

Cette insuffisance rénale peut être soit anurique soit à diurèse conservée d'une part, soit organique soit fonctionnelle ou mixte d'autre part.

Dans le cadre de cette définition, nous avons observé trois cas d'insuffisance rénale aiguë lors d'intoxication par Mandrax, cas qui ont été colligés dans une autre thèse du service (15).

Observations

- Obs. 71 516 79 (déjà citée)

M. Guy ; 18 ans.

Intoxication par Mandrax : 30 à 40 comprimés.

L'ingestion a eu lieu le 6-10-71, dans la matinée.

Le malade arrive au service d'urgences médicales et toxicologiques dans un état d'agitation important, avec une altération modérée de l'état de conscience. Quelques heures plus tard, devant l'existence d'un syndrome hémorragique et d'un oedème aigu du poumon le malade est muté dans le service.

Le lendemain, s'installe une insuffisance rénale aiguë avec : urée à 1,22g/l ; créatinémie à 38mg/l ; oligurie (500cc).

Cette insuffisance rénale aiguë va s'aggraver rapidement, l'urée sanguine atteignant 3,36g/l le 10-10-71.

Le malade devra subir trois hémodialyses le 11, 12 et 14.

A partir du 16, l'urée sanguine va se stabiliser puis décroître progressivement.

L'osmolalité urinaire faible (280 à 290 mOsm.), inférieure à celle du plasma, une natriurèse supérieure à la kaliurèse, une concentration uréique urinaire très diminuée les premiers jours (2 à 4g/l) sont en faveur d'une insuffisance rénale aiguë organique.

Une quinzaine de jours après sa sortie du service, si la créatinémie est à 12mg/l, la clearance de la créatinine reste cependant diminuée (30,6ml/mn).

- Obs. 72 142 85

P. Ernest ; 52 ans.

Intoxication par Mandrax, barbiturique et phénothiazine.

Ce malade est trouvé inconscient au volant de sa voiture. A son arrivée dans un hôpital périphérique, il présente un arrêt cardio-circulatoire total qui rétrocede sous massage cardiaque externe et ventilation assistée.

Le malade est alors muté dans le service.

A son arrivée, l'état est le suivant :

coma profond (P5 R3 D4 V1) ; hypothermie (32°C) ; acidose métabolique ; état hémodynamique précaire avec hypotension (TA systolique 70mmHg) et bradycardie.

Enfin, il est anurique, mais l'azotémie à son arrivée n'est que de 0,44g/l.

L'anurie persistera une semaine, s'accompagnant d'une élévation quotidienne de l'azotémie de 0,5g/j et nécessitera deux hémodialyses.

L'évolution sera marquée par de multiples complications en particulier infectieuses (pulmonaire, septicémique).

Un mois après son arrivée dans le service, le malade présente de nouveau une augmentation de l'urée sanguine, vraisemblablement en relation avec un traitement antibiotique prolongé à la Colimycine.

A sa sortie du service, le malade avait une créatinémie à 9mg/l et une clearance à la créatinine de 81ml/mn.

Cette clearance n'était plus que de 40ml/mn, neuf mois plus tard.

Enfin, ce malade présenta comme autre séquelle une sténose trachéale avec trachéomalacie qui nécessitera une intervention.

Nous avons depuis perdu contact avec ce malade.

- Obs. 72 346 71 (déjà citée)

A. Bernard ; 19 ans.

Intoxication par Mandrax : 20 à 30 comprimés.

Du 23-6-72 au 27-6, le malade sera hospitalisé au service d'urgences médicales et toxicologiques.

Pendant les trois premiers jours, le malade sera perfusé avec 5,5 l de soluté.

Le 26, le malade est hyperthermique (41°7) et se trouve dans un état de déshydratation globale. Une tentative de réhydratation associée à l'utilisation de diurétiques s'avère être un échec, l'urée passant de 1,26g/l à 2,26g/l et par ailleurs la diurèse s'effondrant.

A son entrée dans le service, le malade présente de multiples hématomes, une azotémie à 2,25g/l, une acidose métabolique ; enfin, il est anurique.

L'insuffisance rénale, probablement fonctionnelle au début, devient mixte et nécessitera cinq séances d'hémodialyse.

L'anurie régressera à partir du septième jour, une infection urinaire venant compliquer la reprise de diurèse.

Le malade sort du service le 12-7-72, et le bilan renal effectué dix jours plus tard sera normal : urée 0,34 ; clearance de l'urée 49,5ml/mn ; clearance de la créatinine 136ml/mn ; clearance du PAH 680ml/mn.

Le maintien de ces bons résultats sera confirmé lors de contrôles successifs.

Analyse et commentaires

Les insuffisances rénales aiguës dans le cadre de la toxicologie peuvent reconnaître trois mécanismes :

- une action directe du produit sur le rein.

Si cette hypothèse est suspectée (34) elle n'est pas admise par l'ensemble des auteurs.

Cette éventuelle action directe du produit sur le rein peut être favorisée par une déshydratation aiguë entraînant une insuffisance rénale fonctionnelle et une augmentation de la concentration du toxique au niveau du rein.

Un tel mécanisme peut être invoqué dans le cas de notre troisième observation.

- un processus allergique.

Nous avons déjà évoqué cette hypothèse dans le déterminisme de survenue d'oedème pulmonaire à propos de la première observation.

On peut alors se demander si les manifestations pulmonaires, les troubles de crase sanguine et les manifestations rénales ne constitueraient pas différentes manifestations dont le point commun serait de reconnaître le même mécanisme dans leur déterminisme.

Une telle observation a été citée en Allemagne (34) où un malade après ingestion de 30 comprimés de Mandrax a présenté des troubles hémorragiques sévères, une paralysie des membres inférieurs et une atteinte rénale avec augmentation de la créatinémie et un tracé de type tubulaire vraisemblablement toxique.

Dans la première et la troisième de nos observations, s'il est vrai que certains facteurs favorisants ont existé, la sévérité de l'atteinte rénale chez des sujets jeunes sans aucun antécédent particulier paraît trop importante pour ne pas suspecter un des deux mécanismes évoqués précédemment.

- une toxicité indirecte par le biais d'une insuffisance circulatoire aiguë, quelle que soit son étiologie, en particulier hypoxique, est vraisemblablement le mécanisme en cause dans la survenue de l'insuffisance rénale aiguë de notre seconde observation.

EVOLUTION ET COMPLICATIONS

I) EVOLUTION

Les principaux critères d'évolution se trouvent résumés dans le tableau suivant.

Critères d'évolution	Groupe I	Groupe II
1) Evolution neurologique		
durée du coma : 12 à 24 h	12	16
24 à 30 h	4	-
30 à 48 h	-	5
supérieure à 48 h	4	4
2) Evolution respiratoire		
durée moyenne de l'oxygénothérapie	12 h	18 h
	(7 cas)	(3 cas)
durée de la ventilation assistée :		
inférieure ou égale à 24 h	8	12
24 à 48 h	3	7
supérieure à 48 h	1	3
durée de l'intubation		
inférieure ou égale à 12 h	4	1
12 à 24 h	8	11
24 à 48 h	4	9
supérieure à 48 h	3	4
3) Durée du séjour		
inférieure ou égale à 24 h	5	1
24 à 36 h	3	6
36 à 48 h	6	9
2 à 7 jours	3	8
supérieure à 7 jours	3	1
4) Décès (non comptabilisés dans les colonnes sus jacentes)	1	1

Quelques commentaires peuvent être faits.

Sur le plan neurologique, il n'existe pas de différence significative quant à la durée du coma.

La lenteur de certains malades du groupe I à récupérer un état de conscience normal peut éventuellement s'expliquer par la persistance plusieurs jours après l'ingestion de méthaqualone dans le LCR, mais cela n'a été vérifié qu'expérimentalement (20).

Rappelons que le malade du groupe II ayant mis trente jours pour retrouver sa conscience avait présenté un arrêt cardiaque à son arrivée à l'hôpital.

Sur le plan respiratoire, une différence nette existe entre les deux groupes, puisque huit malades ayant ingéré Mandrax seul (dont un n'a jamais nécessité une intubation) contre trois malades ayant ingéré plusieurs toxiques n'ont nécessité qu'une simple oxygénation. Ces onze malades étaient ceux qui présentaient une altération de l'état de conscience la plus modérée (coma coté inférieur à P5 R3 D1 V1).

Il semble de même, que pour les malades ayant nécessité une ventilation assistée, ceux n'ayant pris que Mandrax récupèrent plus rapidement leur autonomie respiratoire.

Par contre, il n'y a pas de différence quant à la durée d'intubation, celle-ci étant maintenue tant que l'état de conscience n'est pas redevenu normal même en l'absence d'une nécessité respiratoire absolue.

La durée d'hospitalisation ne diffère guère d'une groupe à l'autre sur l'ensemble des malades, étant donné que trois malades du groupe I ont présenté des complications ayant nécessité un séjour prolongé (supérieur à 7 jours).

II) COMPLICATIONS

Complications sans pronostic vital

La plupart de ces complications ont été signalées dans les données cliniques.

Nous ne signalerons dans ce paragraphe que

- les complications de la sphère ORL.

Complications observées	Groupe I	Groupe II
1) intubation difficile nécessité d'une réintubation (extubation accidentelle)	1 3	- 1
2) manifestations fonctionnelles: dysphonie dispnée laryngée	2 -	3 1
3) atteintes organiques: oedème des cordes vocales granulome des cordes vocales arthrite cryco-arythénoïdienne ulcération des cordes vocales sténose trachéale et trachéomalacie	2 1 1 2 -	1 2 - - 1

Sauf deux malades n'ayant été intubés que vingt quatre heures, toutes les complications observées l'ont été à propos de malades ayant été intubés pendant une période égale ou supérieure à quarante huit heures, mais inférieure à sept jours, excepté le malade ayant fait une sténose trachéale et une trachéomalacie (Obs. 72 142 85) qui a été intubé puis trachéotomisé.

Exceptés les malades ayant nécessité une réintubation du fait d'extubations accidentelles (le plus souvent dues à l'agitation) 10 malades (6 appartenant au groupe I et les 4 autres au groupe II) ont présenté des manifestations fonctionnelles et/ou organiques, ce qui représente 21% des cas.

Si l'on compare notre série à une étude faite dans le service il y a trois ans, le pourcentage de ces manifestations est légèrement supérieur à celui de l'étude réalisée (21% contre 18%).

Il semble donc que les complications de la sphère ORL soient légèrement plus fréquentes lors d'intoxications par Mandrax.

Le danger majeur est représenté par les sténoses sous glottique (1 cas) ; aussi, tous nos malades reçoivent à leur sortie du service une carte les prévenant d'une telle complication éventuelle et leur enjoignant alors de prévenir un médecin.

Décès

Nous avons observé un décès dans chaque groupe.

- Obs. 72 547 56

B. Lucien Claude ; 44 ans.

Malade qui présentait comme antécédent une tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax thérapeutique et qui gardait comme séquelle une insuffisance respiratoire chronique.

Ce malade avait ingéré 40 comprimés de Mandrax ; après un délai de huit heures, il fut d'abord reçu dans un hôpital périphérique où devant son état neurologique et respiratoire, est prise la décision de le muter dans le service.

A son arrivée, l'état clinique était le suivant :

coma P5 R3 D3 V1 ; accès hypertoniques ; pupilles de diamètre normal ; photomoteurs présents mais réflexes cornéens absents.

Le malade était cyanosé ; la pression artérielle était de 110mmHg le pouls régulier à 80/mn et la PVC à +7.

Le malade est aussitôt intubé et mis sous assistance respiratoire. Par ailleurs, le malade subit un lavage gastrique abondant suivi d'une purge saline.

Devant l'état du malade on récuse une diurèse forcée, mais par contre est entrepris une hémodialyse.

Quelques heures après la fin de l'hémodialyse, l'état du malade s'aggrave tant sur le plan hémodynamique que sur le plan respiratoire.

Une trachéotomie est alors effectuée mais en cours d'intervention le malade présente une inefficacité circulatoire due à un bloc auriculo-ventriculaire complet, vraisemblablement d'origine anoxique qui régresse sous isopropylnoradrénaline. Bien que l'activité électrique du cœur soit redevenue normale, un état de choc s'installe.

L'electroencéphalogramme de contrôle fait à la trente sixième heure, note un tracé totalement isoélectrique.

Le malade décède quarante huit heures après son admission dans le service.

L'autopsie n'apportera aucun autre renseignement.

- Obs. 72 227 70

B. Andrée ; 66 ans.

Ingestion de 20 à 30 comprimés de Mandrax associée à la prise d'Amobarbital et de Sécobarbital (2,5 et 3,5g respectivement). Délai d'hospitalisation 2 à 3 heures.

A l'entrée dans le service, l'état clinique est le suivant : coma profond (P5 R3 D4 V1) ; myosis bilatéral avec absence des réflexes photomoteurs et cornéens ; hypotonie ; areflexie.

La respiration est lente, superficielle et il existe une cyanose des extrémités.

Le pouls est à 60/mn ; la tension artérielle est basse (95mmHg).

La température est abaissée (35°C).

La malade est immédiatement intubée et mise sous respirateur.

On pratique un lavage gastrique abondant suivi d'une purge saline.

Devant l'état de la malade d'une part, et la nature des produits ingérés d'autre part on décide de pratiquer une épuration extra-rénale par rein artificiel.

Une première épuration est effectuée dans la nuit même et on constate alors une amélioration de l'état de conscience (P5 R3 D1 V1). Une deuxième épuration est effectuée douze heures après la première séance. Au cours de cette seconde hémodialyse est notée l'apparition d'hémorragie digestive ainsi qu'une aggravation de l'état de conscience.

Craignant une complication hémorragique cérébrale, on pratique après un fond d'œil une ponction lombaire qui s'avère normale. Un électroencéphalogramme de contrôle note une activité de base irrégulière, ralentie, surchargée dans les régions antérieures par des tracés de type "irritatif". La réactivité douloureuse est extrêmement faible.

A la quarante huitième heure s'installe un état de choc avec anurie ne rétrocedant pas sous métaraminol.

La malade décède à la soixantième heure et l'examen macroscopique post-mortem n'apporte aucun renseignement.

La mortalité au cours d'intoxications avec Mandrax est relativement faible.

Sur un total approximatif de 300 intoxications avec ce produit, nous avons eu deux décès dont un seul est imputable à Mandrax.

D'autres cas, tant en France (29-33) qu'à l'étranger (16-17-37-44-48-58) ont été signalés.

Les causes de décès sont le plus souvent d'origine anoxique (insuffisance respiratoire aiguë d'origine centrale, pneumopathie infectieuse, syndrome de Mendelson) mais il a été décrit des évolutions mortelles dont le mécanisme n'est pas toujours explicite (37-61-70).

TRAITEMENT

Nous ne ferons que souligner ou discuter certains points de la thérapeutique.

Tous les auteurs s'accordent sur l'importance du

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

L'intubation endotrachéale.

Les auteurs français, à la différence des auteurs anglo-saxons, insistent sur la nécessité de pratiquer un tel geste, même en l'absence de signes cliniques, d'insuffisance respiratoire aiguë dès que l'état de conscience est altéré en raison du risque de vomissement et de pneumopathie de déglutition.

Par ailleurs, il est fréquent de constater chez un malade peu déprimé tant sur le plan neurologique que respiratoire, une aggravation après le lavage gastrique. L'observation suivante en est une parfaite démonstration :

- Obs. 71 146 37

M. Joëlle ; 23 ans.

Intoxication par Mandrax : 40 comprimés.

A l'arrivée au service d'urgences médicales et toxicologiques, la malade est peu déprimée : coma coté P3 R1 D1 V1.

Un lavage gastrique est pratiqué et une heure plus tard, la malade est trouvée dans un coma profond (P5 R3 D4 V1) avec hypotonie, myosis et dépression respiratoire.

Après intubation et assistance respiratoire, l'évolution sera tout à fait satisfaisante.

Enfin, nous rappellerons la nécessité d'une surveillance stricte tant clinique que radiologique de tout malade intubé et à fortiori ventilé.

Autres paramètres du traitement symptomatique.

C'est avant tout une surveillance continue et répétée de toutes les constantes cliniques et biologiques.

TRAITEMENT EVACUATEUR

Il fait aussi l'unanimité. Le lavage gastrique doit être systématique et abondant (12 à 15 l minimum) et doit être suivi d'une purge en ayant pris soin de clamber la sonde gastrique mise en place, pendant deux à trois heures.

TRAITEMENT ANTIDOTIQUE

Il n'existe pas dans ce type d'intoxication.

TRAITEMENT EPURATEUR

Le problème de l'élimination rénale ou extra-rénale de Mandrax mérite discussion.

En fait, seule la méthqualone est en cause, la diphenhydramine étant rapidement éliminée par le rein.

L'élimination rénale, de la méthqualone est très lente et relativement peu importante.

Une étude faite avec de la méthqualone marquée au carbone 14 montre que 50% seulement de la radioactivité est éliminée en 72 heures.

Certaines de nos observations confirmeraient cette élimination lente de la méthqualone.

- Obs. 71 200 83

Malade ayant ingéré une quantité inconnue de Mandrax.

Mandraxémie initiale : 8,4mg/l.

A la 24ème, 48ème et 72ème heure, les taux de Mandrax sont respectivement de 4,4 ; 3,1 et 1,6mg/l ; le malade a eu une diurèse neutre de 9 l en 36 heures.

- Obs. 74 428 83

Malade ayant ingéré 60 comprimés de Mandrax.

Mandraxémie initiale : 5,8mg/l.

A la 18ème, 48ème, 72ème et 96ème heure, les taux de Mandrax sont respectivement de 7,8 ; 5,5 ; 4,7 et 2mg/l.

- Obs. 74 450 65

Malade ayant ingéré une dose inconnue de Mandrax.

Mandraxémie initiale : 12,6mg/l.

A la 12ème, 24ème, 72ème et 96ème heure, les taux de Mandrax sont respectivement de 9 ; 5,1 ; 4,3 et 3,3mg/l.

Nous n'avons pas pu effectuer de clearance de la méthqualone sous diurèse forcée neutre.

Il semblerait donc que la diurèse forcée n'ait qu'un intérêt modéré, hypothèse admise par certains auteurs.

L'attitude de ces auteurs serait argumentée par ailleurs par une éventuelle toxicité myocardique du produit.

Cependant, certains auteurs admettent une possible toxicité des métabolites eux mêmes (35).

Par ailleurs, dans le cas de certaines intoxications mixtes, la diurèse forcée a d'autant plus d'intérêt que le ou les produits associés ont une élimination urinaire prépondérante.

Les méthodes d'élimination extra-rénale

La dialyse péritonéale.

Cette méthode a été utilisée par les auteurs anglo-saxons (17-37-58).

La clearance obtenue serait de 7,5ml/mn.

Nous n'avons pas utilisé cette méthode dans notre série.

L'hémodialyse.

Nous l'avons utilisée 6 fois.

Trois de nos malades ont présenté une insuffisance rénale aiguë.

Pour deux d'entre eux (Obs. 71 516 79 et 72 346 71) les séances d'hémodialyse n'ont pas été faites dans le but d'éliminer le toxique.

Pour le troisième malade (Obs. 72 142 85) l'hémodialyse a été pratiquée d'une part du fait de l'insuffisance rénale aiguë anurique et d'autre part afin d'éliminer les toxiques (méthaqualone, barbiturique, phénothiazine).

Les trois autres malades ont été hémodialysés dans un but d'élimination du toxique.

Deux d'entre eux (Obs. 72 547 56 et 72 227 70) présentaient d'une part une intoxication sévère et d'autre part un état cardiaque précaire. Ils ont été améliorés au point de vue conscience avant de s'aggraver de façon irréversible quelques heures plus tard.

Enfin, une de nos malades ayant ingéré 50 comprimés de Mandrax et 60 comprimés d'un produit inhibiteur des mono-amino-oxydases a subi deux séances d'hémodialyse.

L'évolution a été satisfaisante.

D'après les auteurs anglais, la clearance de la méthaqualone atteindrait des valeurs de 29ml/mn par cette méthode de dialyse.

Cette clearance a pu être augmentée à 230ml/mn par l'emploi d'un dialyseur à microcapsules (19).

CONCLUSION

Quarante sept intoxications graves par association méthaqualone et diphenhydramine (Mandrax) ont été recueillies de Janvier 1971 à Janvier 1976 dans le service de réanimation du Professeur J. MOTIN à l'hôpital E. Herriot à Lyon.

L'analyse de ces observations permet de préciser les caractéristiques cliniques et biologiques de cette intoxication.

Sur le plan clinique, le syndrome neurologique particulier, associant hypertonie et agitation, habituellement décrit est fréquemment retrouvé. Seules les formes très graves ou les formes associées à d'autres produits neurosédatifs présentent un coma hypotonique.

Il n'y a pas de corrélation étroite entre l'état neurologique et le taux sanguin de "Mandrax".

Deux complications plus rares ont été retrouvées :

l'insuffisance rénale aiguë dans deux cas et l'oedème aigu du poumon dans un cas.

Leur pathogénie et les facteurs physiopathologiques sont discutés, mais le rôle du toxique semble prédominant dans leur survenue.

Sur le plan biologique, la particularité essentielle est représentée par la diminution du taux de prothrombine retrouvée chez 25% de nos malades, associée dans trois cas à la diminution d'autres facteurs d'origine hépatique. La constatation de ces troubles peut laisser supposer un rôle toxique direct de "Mandrax" sur le parenchyme hépatique.

La principale caractéristique de l'évolution est représentée par la relative fréquence des séquelles ORL (21% de nos malades ont présenté des manifestations fonctionnelles et organiques) dont l'origine est traumatique, liée à la grande agitation majorant les risques des lésions laryngo-trachéales de toute intubation prolongée.

Enfin, deux décès ont été observés dans cette série, l'intoxication ayant un rôle favorisant dans l'aggravation de l'état pathologique préexistant.

Vu, le Directeur de l'UER Grange Blanche
Professeur B. SALLE

Le Président de la Thèse
Professeur J. MOTIN

Vu et permis d'imprimer, Le Président de l'Université Claude Bernard
LYON, le 2 décembre 1976 Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AARON (R.de).
Acute diphenhydramine hydrochloride poisoning.
BRIT. MED. J. 1953, 2, p. 54

- 2- ABBOUD (RT.), FREEDMAN (SM.), ROGERS (SM.), DANIELE (RP.).
Méthaqualone poisoning with muscular hyperactivity necessitating the use of curare.
CHEST. 1974, 65-2, p. 204-205.

- 3- AKAGI (M), OTEKANI (Y), TAKADA (M).
Metabolism of 2 methyl-3-otolyl-4(3H)-quinazolinone.
1- Estimation in biological materials.
CHEM.PHARM.BULL. 1963, 11, p. 62-67.
2- Physiological disposition and metabolite fate.
CHEM.PHARM.BULL. 1963, 11, p. 1216-1217.

- 4- ALARCON (R. de).
Mandrax and Methaqualone.
BRIT. MED. J. 1969, 5639, p. 319.

- 5- ALLEN (JT.), FRY (D), MARKS (V).
Urine spot test for Methaqualone.
LANCET. 1970, 1, p. 951-952.

- 6- BAILEY (DN.), JATLOW (PI.).
Methaqualone overdose analytical methodology and the signifiance of serum drug concentration.
CLIN. CHEM. 1973, 19-6, p. 615-620.

- 7- BEAURIEN (J), KRISTOF (FE.), LEHMANN (HE.), BAN (TA.).
A comparaision of the hypnotic properties of Mandrax and its two consti-
tuants.
CURR. THER. RES. 1968, 10, p. 231-232.

- 8- BERMAN (AR.), Mc GRATH (JP.), PERMISOHN (RC.), CELLA (JA.).
Radioimmunoassay of Methaqualone and its monohydroxy metabolites in urine.
CLIN. CHEM. 1975, 21, p. 1878-1881.

- 9- BERRY (JD.).
Gas chromatographic determination of Methaqualone at therapeutic levels in human plasma.
J.CHROMATOGR. 1969, 42, p. 39-44.

- 10- BONNICHSEN (R), DIMBERG (R), MARDE (Y), RYHAGE (R).
Variations in human metabolisms of Methaqualone given in therapeutics doses and in overdose cases studied by gas chromatography mass spectrometry.
CLIN. CHEM. ACTA. 1975, 60-1, p. 67.75.
- 11- BONNICHSEN (R), MARDE (Y), RYHAGE (R).
Identification of free and conjugated metabolites of Methaqualone by gas chromatography mass spectrometry.
CLIN. CHEM. 1974, 20-2, p. 230.235.
- 12- BONNICHSEN (R), FRI (CG.), NEGOTA (C), RYHAGE (R).
Identification of Methaqualone metabolites from urines extract by gas chromatography mass spectrometry.
CLIN. CHEM. ACTA. 1972, 40-2, p. 309.318.
- 13- BROWN (SS.), GOENECHAE (S).
Methaqualone. Metabolic, kinetic, and clinical pharmacologic observations.
CLIN. PHARMACOL. THERAPEUT. 1973, 14-3, p. 314.324.
- 14- BUCHEIT (J).
Le Mandrax : Rappels cliniques, pharmacologiques et toxicologiques.
Etude personnelle de 106 observations.
THESE Lyon 1971.
- 15- BUI-XUAN (B).
Les insuffisances renales aiguës au cours des intoxications aiguës.
THESE Lyon 1976.
- 16- BURSTON (GR).
Self poisoning.
PRACTITIONER 1967, 199, p. 340/ 344.
- 17- CARIDIS (DT.), Mc ANDREW (GM.), MATHESON (NA.).
Haemodialysis in poisoning with Methaqualone and Diphenhydramine.
LANCET 1967, 1, p.51.52.
- 18- CARIDIS (DT.), PORTER (J).
Histamine and overdosage of Methaqualone and Diphenhydramine.
LANCET 1968, 1, p.96.97.
- 19- CHANG (TMS.), COFFEY (JF.), LISTER (C), TAROY (E), STARK (A).
Methaqualone, methyprylon and glutethimide clearance by the A. CAC. microcapsule artificial kidney : in vitro and in patients with acute intoxication.
TRANS. AMER. SOC. ARTIF. INTERN. ORGANS. 1973, 19, p. 87.124.
- 20- CHRISTENSEN (JM.), HOLFORT (S).
Methaqualone in human serum and cerebrospinal fluid after orale intake.
J. PHARM. PHARMACOL. 1975, 27-7, p. 538.539.

- 21- COHEN (Y), BOISSIER (JR.), FONT DU PICARD (Ya).
Etude de la distribution chez la souris d'un hypnotique marqué au carbone 14 : la methyl-2-orthotolyl-3, quinazolone-4.
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1962, 3-4.
- 22- COL DRAY (PA.).
Toxicity of Methaqualone.
PRACTITIONNER 1963, 190, p. 368.370.
- 23- CONSTANTINIDIS (K).
Severe peripheral neuropathy after Mandrax overdose.
BRIT. MED. J. 1975, 5967, p. 370.371.
- 24- COSTELLO (CE.), HERTZ (HS.), SAKAI (T), BIERMANN (K).
Routine use of a flexible gas chromatograph mass spectrometer computer system to identify drugs and their metabolites in body fluid of overdose victims.
CLIN. CHEMISTRY 1974, 20-2, p. 255.265.
- 25- DAVIS (JH.), HUNT (HH.).
Accidental Benadryl (Diphenhydramine hydrochloride).
Report of fatal case.
J. PEDIAT. 1949, 34.
- 26- EVENSON (MA.), LENSMEYER (GL.).
Qualitative and quantitative determination of Methaqualone in serum by gas chromatography.
CLIN. CHEM. 1974, 20-2, p. 249.254.
- 27- FORD (P.M.), BIRT (CA.).
Poisoning with Mandrax.
BRIT. MED. J. 1967.
- 28- FREJAVILLE (JP.).
Oedème pulmonaire des intoxications.
BULL. PHYSIO. PATH. RESP. 1971, 7, p. 1279.1302.
- 29- FREJAVILLE (JP).
La toxicité de la Methaqualone existe-t-elle.
GAZ. MED. FR. 1974, 81-8, p; 959. 969.
- 30- GELDMACHER. MALLINCKRODT. LAUTENBACH.
ARCH. TOXICOL. 1963.
- 31- GOODMAN (LS.), GILMAN (A).
The pharmacological basis of therapeutics.
- 32- GOUDIE (JH.), BURNETT (D).
A rapid method for the detection of Methaqualone metabolites.
CLIN. CHEM. ACTA. 1971, 35, p. 133.135.

- 33- GRIFFOUL (E).
Intoxications aiguës volontaires par Mandrax.
THESE Paris 1972.
- 34- HERDEMERTEN (S), TACKMAN (W).
Doppel seitige Beinnervenlähmung nach Intoxikation mit Mandrax.
NERVENARZT 1973, 44-9, p. 495.496.
- 35- HEYNDRIKX (A), LEENHEER (A. de).
Clinical toxicology of the metabolites of Methaqualone in man.
J.E.T. 1961, 1, p. 56.59.
- 36- HUXTABLE (RF.), LANDWIRTH (J).
Diphenhydramine poisoning treated by exchange transfusion.
AMER. J. DIS. CHILD. 1963.
- 37- IBE (K).
Die akute Metaqualon vergiftung
1- Statistik literaturübersicht und Kasuistik
ARCH. TOXIKOL. 1965, 21, p. 179.198.
2- Klinik pathophysiologie und therapie
ARCH. TOXIKOL. 1966, 21, p. 289.309.
3- Klinische-chemischetoxikologische untersuchungen
ARCH. TOXIKOL. 1966,22, p. 16.23.
- 38- INABA (DS.), GAY (GR.).
Methaqualone abuse.
J.A.M.A. 1973, 224-11.
- 39- JOHNSTONE (RE.), MANISTAS (GT.), SMITH (EJ.).
Apnea following Methaqualone ingestion.
OHIO STATE MED. J. 1971, 67, p. 1018.
- 40- JOUGLARD (J), AIRAUDO (CB.), DICOSTANZO (J.)
GRIGORIAN (G), ROBAGLIA (JL.), HEBRARD (MJ.), MONNOT (G).
Intoxications aiguës par le Mandrax : Bilan des cas connus au C.A.P.
de Marseille.
MARSEILLE MED. 1972, 109-9, p. 565.567.
- 41- JOUVET (M).
Coma and other disorders of consciousness.
Hand book of clinical neurology 1963.
- 42- LAFARGE (R).
Les oedèmes pulmonaires d'origine non cardiaques.
THESE Lyon 1975.
- 43- LAUDERDALE (NF.), FRED (HL.), GRABER (CD.).
Anaphylactoid reaction to Diphenhydramine hydrochloride.
ARCH. INTERN. MED. 1964, 114, p. 693.695.

- 44- LAWSON (AAH.), BROWN (SS.).
Acute Methaqualone (Mandrax) poisoning.
SCOT. MED. J. 1967, 12, p. 63.68.
- 45- LE MOAN (G).
Toxicité des dérivés de la quinazolone.
CONCOURS MED. 1974, 96-33, p. 4779. 4784.
- 46- MAC DONALD (HPF.), LASKMAN (AD.).
Poisoning with Mandrax.
BRIT. DED. J. 1967, 1.
- 47- MARAFANTE (JM.).
Intoxications volontaires avec Mandrax dans la région Toulousaine.
THESE Toulouse 1976.
- 48- MATTHEW (M). PROUDFOOT (AT.), BROWN (SS.), SMITH (ACH.).
Mandrax poisoning : conservative management of 116 patients.
BRIT. MED. J. 1968, 2, p. 101.102.
- 49- MATTHEW (H), ROSCOE (P), WRIGHT (N).
Acute poisoning. A comparaison of hypnotics drugs.
PRACTITIONNER 1972, 208, p. 254.258.
- 50- MEYER (L), PECK (HM.).
Drug Induced Diseases.
Exerpta Medica.
- 51- MEYER (L), HERXHEIMER.
Side effects of drugs.
Exerpta Medica.
- 52- MORRIS (RN.), GUNDERSON (GA.), BABCOCK (SW.).
ZAROLINSKY (JF.).
Plasma levels and absorption of Methaqualone after oral administration to man.
CLIN. PHARMACOL. THERAPEUT. 1972, 13-5, p. 719,723.
- 53- MORTON (EU), HALL (JE.).
Side effects of Methaqualone.
BRIT. MED. J. 1963, 1, p. 680.
- 54- MURATA (T), YAMAMOTO (I).
Metabolite fate of 2 methyl-3-Otolyl-4 (3H) quinazolinone.
CHEM. PHARM. BULL. 1970, 18.
- 55- NOIRFALISE (A).
Dosage de la Methaqualone par le plasma par chromatographie en phase gazeuse.
J. CHROMATOG. 1974, 90-2, p. 394.395.

- 56- OSSENBERG (FW.), LUCKMANN (E).
Ekg Veränderungen bei Mandrax intoxication.
INTERSIUMEDIZIN 1973, 10-2, p. 139.141.
- 57- PASCARELLI (GF.).
Methaqualone abuse.
J.A.M.A. 1973, 224-1.
- 58- PROUDFOOT (AT.), NOBLE (J), NIMMO (J), BROWN (SS.),
CAMERON (JC.).
Peritoneal Dialysis and Haemodialysis in Methaqualone (Mandrax)
poisoning.
SCOT. MED. J. 1968, 13, p. 232.
- 59- REICHELDERFER (TE.).
Treatment of acute Benadryl (Diphenhydramine hydrochloride) intoxica-
tion with severe central nervous system changes and recovery.
J. PEDIAT. 1955, 46.
- 60- SACHS (BA.).
Toxicity of Benadryl (Diphenhydramine hydrochloride).
Report of case and reviews of literature.
ANN. INTERN. MED. 1948, 29.
- 61- SANDERSON (JH.), CONDELL (RH.), HIGGINS (G).
Fatal poisoning with Methaqualone and Diphenhydramine.
LANCET 1966, 2, p. 803.804.
- 62- SMYTH (RD.), LEE (JK.), POLK (A), CHEMBURKAR (PB).
SAVACOL (AM.).
Bioavailability of Methaqualone.
J. CLIN. PHARMACOL. 1973, 13-10, p. 391.400.
- 63- SCHMITT (A).
NERVENARTZ 1962, 33.
- 64- VAN ROOYEN (CM.).
Mandrax and porphyria.
BRIT. MED. J. 1967, 3, p. 740.
- 65- WAGGONER (WC.), GAGLIARDI (VJ.), LUND (MH.), WEABER (TH.).
Excessive reaction to Methaqualone during bioavailability study.
CLIN. TOXICOL. 1973, 6-3, p. 317.323.
- 66- WALBERG
The toxicity of Methaqualone with clinical correlation.
AMER. J. CLIN. PATHOLOGY 1974, 62-1.

- 67- WALLACE (MR.), ALLEN (E).
Recovery after massive overdose of Diphenhydramine and Methaqualone.
LANCET 1968, 2, p. 1247.1248.
- 68- PATEL (DM.), VISALLI (AJ.), ZALIPSKY (JJ.).
REAVEY-CANTWELL (NH.).
Methaqualone.
Anal. Profiles Drug Substances 1975, 4, p. 245.267.
- 69- KING (G).
A case study : possible drug induced agranulocytosis.
CAN. J. HOSP. PHARM. 1970, 23.
- 70- FLACKS (IM.), Mc LAREN (DM.).
Mandrax poisoning .
PRACTITIONER 1968, 2, p.880.

- <u>Introduction</u>	page 1
- <u>Rappels pharmacologiques</u>	page 2
- <u>Etude clinique</u>	page 5
Données épidémiologiques et toxicologiques	page 6
Manifestations neurologiques	page 8
Manifestations cardio-vasculaires	page 12
Manifestations respiratoires	page 14
Manifestations digestives et hépatiques ...	page 20
Manifestations hémorragiques	page 21
Manifestations urinaires et rénales	page 25
- <u>Evolution et complications</u>	page 30
- <u>Traitement</u>	page 35
- <u>Conclusion</u>	page 38
- <u>Bibliographie</u>	page 39

